

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Vergleichende Schmerz- mitteluntersuchungen am Menschen mit der Temperaturleranzmethode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Michael Tiegel

aus

Leipzig

1971

D 29

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.

Dekan: Professor Dr.med. W. Schiefer

Referent: Professor Dr.med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 3. 1971

Fortschritte der Medizin

Internationale Zeitschrift für die gesamte Heilkunde
Begründet 1882 von Carl Friedländer und Robert Koch

Alle Rechte vorbehalten · Verlag Dr. Schwappach & Co. · D-8035 Gauting 2, Postfach 220

11/71

89. Jahrgang

15. April 1971

Seite 491—494

Herausgeber und Verleger:

Dr. Adolf J. Schwappach

Schriftleitung:

Prof. Dr. L. Demling-Erlangen

Prof. Dr. Th. Hellbrügge-München

Prof. Dr. A. Nover-Mainz

Prof. Dr. R. Pfister-Karlsruhe

Prof. Dr. F. Schmid-Aschaffenburg

Prof. Dr. P. Stoll-Mannheim

Prof. Dr. E. Ungeheuer-Frankfurt/M.

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling)

Zur akuten analgetischen Wirkung von Glafenin

Doppelblinduntersuchungen im Vergleich mit
Novaminsulfon, Azetylsalizylsäure und Paracetamol

Von G. Rettenmaier und M. Tiegel

Neue Schmerzmittel einzuführen ist nur sinnvoll, wenn diese die bekannten hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und möglichst vollständiger Ausscheidung übertreffen und hinsichtlich Nebenwirkungen, Toxizität und Suchtfahr Vorteile bringen.

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen mitgeteilt, bei denen 4 verschiedene Schmerzmittel, das neuere Glafenin und 3 bewährte ältere, mit der Temperatur-Toleranzmethode am Menschen auf ihre Wirksamkeit bei kurzfristiger Anwendung geprüft wurden.



Meßmethode

Bei der **Temperatur-Toleranzmethode** wird eine bestimmte Hautregion, hier die Stirn, in einer festgelegten Fläche durch gleichmäßige Wärmestrahlung thermisch gereizt (*Hardy et al.*). Sobald der Proband anfängt, die Wärmerreizung als schmerzhaft zu empfinden, kann er die Wärmestrahlung durch Auslösen eines Verschlusses sofort unterbrechen. Dieser Moment ist durch 2 Meßzahlen zu erfassen.

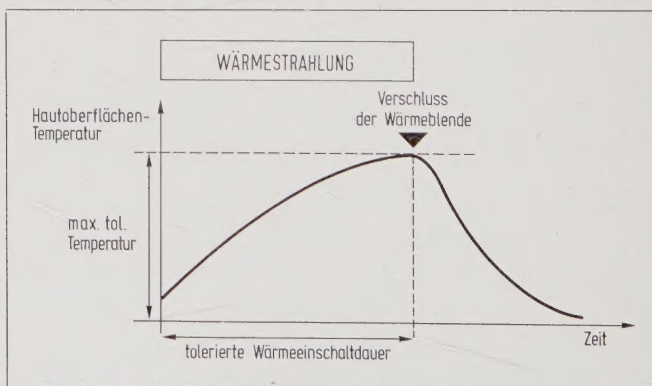


Abb. 1: Anstieg der Hautoberflächentemperatur bis zur Schmerzschwelle, bei der der Proband die Wärmeblende schließt. Dieser Punkt ist durch eine bestimmte Temperatur und eine bestimmte Wärmeeinwirkungsdauer bestimmt (Schema).

Zum einen kann die **maximal tolerierte Hauttemperatur** an der bestrahlten Hautoberfläche mit einem Thermoelement gemessen werden.

Das 2. Maß ist die **Dauer der tolerierten Wärmeeinwirkung** (*Abb. 1*). Beide Größen wurden in der verwendeten modifizierten Versuchsanordnung von einem Temperatur-Zeit-Schreiber registriert.

Die Meßzahlen wurden jeweils vor der Medikation („Basalwerte“) und 45 und 60 Min. nach der Medikation bestimmt. Zu diesen Zeitpunkten war in Vorversuchen mit 15minütigen Meßintervallen bei 30 Probanden im Durchschnitt die maximale analgetische Wirkung gefunden worden.

Probanden und Medikamente

An insgesamt 50 Männern und 50 Frauen aller Altersstufen wurden die 4 Schmerzmittel (*Tab. 1*) getestet. Bei allen handelt es sich um Einzelsubstanzen und nicht um Kombinationspräparate. Jeder Proband bekam an 4 verschiedenen Tagen jedes der 4 Medikamente in wechselnder zufälliger Reihenfolge in einer Oblatenkapsel. Weder der Proband noch der Versuchsleiter wußten, welches Medikament verabreicht wurde (Doppelblindversuch).

Medikament	Dosis
Glafenin	400 mg
Novaminsulfon	500 mg
Azetylsalizylsäure	500 mg
Paracetamol (NAPAP)	500 mg

Tab. 1: Im Test verwendete Schmerzmittel.

Zuvor war von jedem Probanden mittels Fragebogens in Erfahrung gebracht worden, ob, wie oft und wieviel Schmerzmittel er einnimmt. 35% nahmen „nie“ ein Schmerzmittel ein, 27% „selten“, 31% „öfters“ und nur 7% „regelmäßig“, letztere jedoch meist aus Anlaß und im Intervall der Menses.

Glafenin (INN) = im Handel als *Glifanan*

Hersteller: *Albert-Roussel Pharma GmbH*, 6 Frankfurt/M.-Niederrad.

Während der Untersuchungsperiode wurde keiner der Probanden mit Sedativa oder Analgetika behandelt.

Statistische Auswertung

Hierzu dienten der t-Test und der Zeichentest (*van der Waerden* und *Nievergelt*). Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist bei jeder Signifikanzangabe beigefügt.

Um die Unterschiede der Meßwertsniveaus von Person zu Person zu eliminieren, wurde für jeden Versuch die Differenz zwischen den gemittelten 3 Basalmeßwerten einerseits und den 45-Min.- bzw. 60-Min.-Werten andererseits gebildet. Diese Differenz repräsentiert die jeweilige Medikamentenwirkung. Somit werden die Wirkungen aller 4 Medikamente auf ein und dieselbe Person vergleichbar. Im Zeichentest wird bewertet, welches von jeweils 2 verglichenen Medikamenten höhere Toleranz bewirkte.

Unterschiede, die die Irrtumswahrscheinlichkeitsschranke von $2\alpha = 5\%$ nicht übertreffen, werden als nicht signifikant gewertet.

Ergebnisse

Nach allen 4 Medikamenten sind sowohl die tolerierten Hautoberflächentemperaturen als auch die tolerierten Wärmeeinwirkungszeiten signifikant höher ($2\alpha = 1\%$) als ohne Medikation (Tab. 2 und 3).

Bereits 45 Min. nach der Medikation sind diese Toleranzzunahmen bei beiden Geschlechtern und bei allen Medikamenten nachweisbar. Eine Ausnahme besteht nur bei der Wärmeeinwirkungsdauer der Männer nach Azetylsalicylsäure, die erst 60 Min. nach der Medikation signifikant gesteigert ist. Die Toleranzveränderungen zwischen 45 und 60 Min. nach der Medikation liegen ansonsten im Zufallsbereich.

Vor der Medikation liegen beide gemessene Parameter bei den Frauen im Mittel etwas niedriger als bei den Männern (Tab. 2 und 3). Dieser Unterschied läßt sich jedoch statistisch nicht erhärten.

Tab. 2: Tolerierte Hautoberflächentemperatur in mV Thermofühlerspannung.
Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Ergebnisse des t-Tests ($** = \text{signifikant bei } 2\alpha = 1\%$, $* = \text{bei } 2\alpha = 5\%$).

Medikament	n	vor Medikation	45 min		60 min	
			nach Medikation		nach Medikation	
Glafenin	50 ♂	3,59 ± 0,13	* *	→ 3,78 ± 0,19	→ 3,80 ± 0,17	← *
	50 ♀	3,51 ± 0,13	* *	→ 3,72 ± 0,16	→ 3,73 ± 0,16	←
Novamin-sulfon	50 ♂	3,61 ± 0,15	* *	→ 3,77 ± 0,17	← *	→
	50 ♀	3,53 ± 0,12	* *	→ 3,69 ± 0,17	←	→ 3,77 ± 0,20 3,73 ± 0,16
Azetylsalizyl-säure	50 ♂	3,62 ± 0,16	* *	→ 3,73 ± 0,21	→ 3,79 ± 0,18	← *
	50 ♀	3,56 ± 0,13	* *	→ 3,70 ± 0,16	→ 3,71 ± 0,17	←
Paracetamol (NAPAP)	50 ♂	3,62 ± 0,13	* *	→ 3,79 ± 0,17	← *	→
	50 ♀	3,57 ± 0,16	* *	→ 3,71 ± 0,16	←	→ 3,78 ± 0,18 3,71 ± 0,14

Tab. 3: Tolerierte Wärme-einwirkungsdauer (Minuten).
Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Ergebnisse des t-Tests ($** = \text{signifikant bei } 2\alpha = 1\%$, $* = \text{bei } 2\alpha = 5\%$).

Medikament	n	vor Medikation	45 min		60 min	
			nach Medikation		nach Medikation	
Glafenin	50 ♂	0,24 ± 0,08	* *	→ 0,30 ± 0,09	→ 0,30 ± 0,09	
	50 ♀	0,22 ± 0,06	* *	→ 0,28 ± 0,07	→ 0,29 ± 0,07	
Novamin-sulfon	50 ♂	0,23 ± 0,06	* *	→ 0,28 ± 0,08	→ 0,29 ± 0,10	
	50 ♀	0,22 ± 0,06	* *	→ 0,27 ± 0,07	→ 0,28 ± 0,07	
Azetylsalizyl-säure	50 ♂	0,24 ± 0,07	∅	→ 0,28 ± 0,10	* *	→ 0,30 ± 0,09
	50 ♀	0,23 ± 0,06	* *	→ 0,27 ± 0,07	→ 0,28 ± 0,07	
Paracetamol (NAPAP)	50 ♂	0,25 ± 0,06	* *	→ 0,30 ± 0,08	→ 0,31 ± 0,09	
	50 ♀	0,23 ± 0,08	* *	→ 0,28 ± 0,08	→ 0,28 ± 0,07	

45 Min. nach Einnahme von Paracetamol oder Novaminsulfon jedoch tolerieren die Männer signifikant höhere Hautoberflächentemperaturen als die Frauen, und zum Zeitpunkt 60 Min. ist dies auch nach Einnahme von Glafenin und Azetylsalizylsäure der Fall (Tab. 2).

Wegen dieser geschlechtsgebundenen Differenzen wurden die Meßwerte nach Geschlechtern getrennt bearbeitet. Trotzdem können mit dem t-Test anhand der Mittelwerte von beiden Parametern keine Unterschiede zwischen gleichgeschlechtlichen Gruppen mit verschiedener Medikation gesichert werden.

Erst mit dem von der absoluten Meßwerthöhe unabhängigen Zeichentest zeigt sich, daß 45 und 60 Min. nach Einnahme von Glafenin eine höhere Hauttemperatur von signifikant mehr Personen toleriert wird, als nach Einnahme von Azetylsalizylsäure. Das gilt sowohl für die Män-

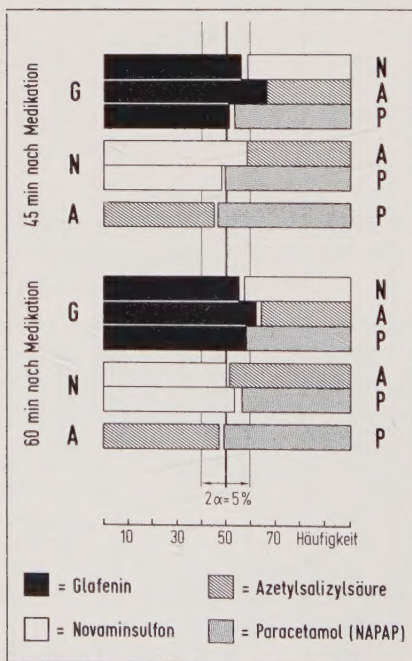


Abb. 2: Häufigkeit der Fälle, bei denen im individuellen Vergleich das links bzw. rechts angegebene Medikament zu höherer Hauttemperaturtoleranz führte. Bei jedem Vergleich $n = 100$ Probanden. Signifikanzschranken des Zeichentests für $2\alpha = 5\%$.

ner wie die Frauen (Tab. 4) und auch für das Gesamtkollektiv von 100 Probanden (Abb. 2).

Auch die tolerierte Wärmeeinwirkungsdauer ist im Gesamtkollektiv nach Glafenin länger als nach Azetylsalizylsäure (Tab. 5).

Weitere Wirkungsunterschiede lassen sich statistisch nicht erhärten, jedoch ist ein Überwiegen der Glafeninwirkung über die Novaminsulfonwirkung vor allem bei der tolerierten Wärmeeinwirkungsdauer unübersehbar (Tab. 5).

Diskussion

Glafenin ist die Kurzbezeichnung von Glyceryl-aminophen-aquin. Die Substanz gehört in die Gruppe der 4-Amino-Chinoline. Pharmakologisch zeichnet sich der Stoff durch

Tab. 4: Paarvergleichstest: Häufigkeiten der jeweils höheren Hauttemperaturtoleranz 45 min nach Medikation (oben) und 60 min nach Medikation (unten).

Bei jedem Zahlenverhältnis gibt die 1. Zahl an, wie oft die links stehende Substanz, die 2. Zahl, wie oft die im Tabellenkopf stehende Substanz bei n Paarvergleichen die stärkere Wirkung zeigte.

* = signifikant bei $2\alpha = 5\%$,

(*) = erreicht 5%-Signifikanzschranke.

	n	Novamin-sulfon	Azetyl-salizyl-säure	Para-cetamol (NAPAP)
Glafenin	50 ♂	28 : 21	33 : 17 *	26 : 22
	50 ♀	28 : 21	33 : 17 *	25 : 25
Novaminsulfon	50 ♂	—	31 : 19	25 : 24
	50 ♀	—	27 : 23	23 : 27
Azetylsalizylsäure	50 ♂	—	—	21 : 28
	50 ♀	—	—	24 : 26
Glafenin	50 ♂	26 : 23	31 : 18(*)	28 : 22
	50 ♀	29 : 20	31 : 18(*)	30 : 20
Novaminsulfon	50 ♂	—	23 : 26	24 : 24
	50 ♀	—	27 : 23	29 : 20
Azetylsalizylsäure	50 ♂	—	—	25 : 25
	50 ♀	—	—	22 : 26

Tab. 5: Paarvergleichstest: Häufigkeiten der jeweils längeren Wärmeeinwirkungsdauer.

Bei jedem Zahlenverhältnis gibt die 1. Zahl an, wie oft die links stehende Substanz, die 2. Zahl, wie oft die im Tabellenkopf stehende Substanz bei n Paarvergleichen die stärkere Wirkung zeigte.

* = signifikant bei $2\alpha = 5\%$.

(*) = erreicht eben die 5%-Signifikanzschränke.

	n	Zeitpunkt nach Medikation (min)	Novamin- sulfon	Azetyl- salizyl- säure	Para- cetamol (NAPAP)
Glafenin	100	45	51 : 43	58 : 37(*)	47 : 48
	100	60	57 : 39(*)	54 : 40	48 : 46
Novamin- sulfon	100	45	—	55 : 41	47 : 48
	100	60	—	48 : 47	53 : 46
Azetylsalizyl- säure	100	45	—	—	45 : 52
	100	60	—	—	41 : 54

Tab. 6: Summierte „Überlegenheitspunkte“ der Paarvergleichsteste.

Medikament	tolerierte Haut- oberflächentemperatur		tolerierte Wärme- einwirkungsdauer	
	45 min nach Medikation	60 min nach Medikation	45 min nach Medikation	60 min nach Medikation
Glafenin	173	175	156	159
Paracetamol	152	137	148	146
Novaminsulfon	148	146	145	140
Azetylsalizylsäure	121	132	123	128

eine ausgeprägte analgetische Wirkung aus. Antiphlogistische und antipyretische Wirkungen wurden im Tierversuch gefunden, jedoch nicht bei Dosen, wie sie klinisch angewendet werden; hypnotische Wirkungen wurden nicht gefunden (*Jequier, Jequier und Peterfalvi, Mallein et al., Peterfalvi et al., Rossy*).

Die Toxizität bei akuter und chronischer Einnahme ist im Tierversuch sehr gering, die Dosis letalis 50 liegt bei 3—3,5 g/kg Maus (*Peterfalvi et al.*). Das würde beim Menschen einer Dosis von ca. 200 g entsprechen. Nebenwirkun-

gen und Kontraindikationen sind bislang nicht bekanntgeworden (*Petit und Tibi, Rossy*).

Glafenin wird aus dem Verdauungstrakt rasch absorbiert. Die maximale Serumkonzentration des Glafenin-Metaboliten wurde von *Mallein* und Mitarb. am Menschen 1 Stunde, von *Peterfalvi* und Mitarb. bei Ratten gleichfalls 1 Stunde nach Medikation gefunden. Der Zeitpunkt des Konzentrationsmaximums war bei Ratten im Dosisbereich von 20—100 mg/kg dosisunabhängig (*Jequier und Peterfalvi, Peterfalvi et al.*).

Bei unseren Untersuchungen lagen die Wirkungsmaxima meist 45 Min. nach der Glafenineinnahme. 30 Min. nach Glafenin zeigte sich in den Voruntersuchungen die Wirkung in allen Fällen geringer als zum Zeitpunkt 45 Min. Hieraus, aus den klinischen Untersuchungen (*Rossy*) und aus dem Verlauf der Serumkonzentration ist der Schluß zu ziehen, daß die Absorption von Glafenin aus dem Verdauungstrakt innerhalb der 1. Stunde ihren Höhepunkt erreicht und daß das von uns bestimmte Wirkungsoptimum mit dem Konzentrationsmaximum zeitlich zusammenfällt. Der Serumspiegel beim Menschen betrug 3 Stunden nach der Einnahme noch 47% des Maximalwerts (*Mallein et al.*).

Da unsere Untersuchungen jedoch auf die Wirkungsstärke bei akuter Anwendung abzielten, nicht auf die Wirkungsdauer, konnten wir uns aufgrund dieser Übereinstimmung auf die Zeitpunkte 45 und 60 Min. nach Medikation beschränken.

Bei den Untersuchungen mit der Temperaturleranzmethode nach *Hardy, Wolff* und *Goodell* (*Kutscher und Kutscher*) erwiesen sich die in unserer Modifikation gewählten 2 Parameter als geeignet, die analgetische Medikamentenwirkung beim Menschen zu objektivieren. Das kann zum einen aus der signifikanten Zunahme der tolerierten Hautoberflächentemperatur und der tolerierten Wärmeeinwirkungsdauer nach Einnahme der Analgetika geschlossen werden, zum andern aus der erstaunlichen Übereinstimmung der Wirkungsrelationen zwischen den Gruppen der Männer und der Frauen (*Tab. 4*).

Eine zuverlässige apparative Methode allein sichert jedoch gerade bei der Schmerzmittelprüfung am Menschen, die

ohne Kooperation des Probanden nicht auskommt, nicht vor psychischen Einflußfaktoren. Die experimentelle Schmerzreizsetzung bringt den Probanden in eine völlig andere psychische Situation als sie in der Regel beim natürlichen Schmerz vorhanden ist. Deshalb wurden die Regeln des Doppelblindversuchs streng eingehalten und die Medikamente in einer nach dem Zufallsprinzip festgelegten Reihenfolge verabreicht.

Schließlich wurden die von Person zu Person unterschiedlichen Meßwertniveaus, die mit hier nicht interessierenden Eigenschaften der Haut oder der allgemeinen Sensibilität zusammenhängen, durch die Meßwertanalyse mittels Paarvergleichstest eliminiert. Dabei werden die Wirkungen von je 2 Medikamenten auf jeden Probanden verglichen und intraindividuell die Überlegenheit des einen oder anderen registriert.

Die Basalwertmittel beider Parameter lagen bei der Gruppe der Frauen tiefer als bei den Männern (*Tab. 2*). Diese Differenz ist im Gesamt bei der maximal tolerierten Hautoberflächentemperatur vor der Medikation und 45 Min. nach Medikation noch im Zufallsbereich, 60 Min. nach Medikation jedoch signifikant ($2\alpha = 5\%$). Auch bei den einzelnen Medikamenten sind diese geschlechtsgebundenen Differenzen nachweisbar; sie können offenbar von keinem der Medikamente überspielt werden. Bei der tolerierten Wärmeeinwirkungsdauer bleiben die geschlechtsgebundenen Unterschiede zu allen Zeitpunkten im Zufallsbereich (*Tab. 3*).

Die Toleranzsteigerung ist nach jedem Medikament in beiden Parametern signifikant; die beiden Geschlechter reagieren auf die Medikation gleichsinnig. Allein nach Azetylsalizylsäure dauert es bei den Männern 60 Min. bis zur signifikanten Hauttemperaturtoleranzsteigerung, wogegen bei den übrigen Medikamenten 45 Min. genügen (*Tab. 2 und 3*).

Daß die Azetylsalizylsäurewirkung nicht nur verspätet eintritt, wie man aus den Mittelwertstabellen schließen könnte, zeigen die Paarvergleichstests. Nach Glafenin wird in signifikant mehr Fällen eine höhere Hautoberflächentemperatur toleriert als nach Azetylsalizylsäure. Das ist 45

wie 60 Min. nach Medikation der Fall (*Abb. 2*). Ähnliche Verhältniszahlen ergeben sich bei der Wärmeeinwirkungsdauer; hier wird eben die Signifikanzschranke erreicht (*Tab. 5*).

Dies entspricht den tierexperimentellen Befunden, wonach im *Koster-Test* (*Koster et al.*) (Toleranz gegenüber intrape-ritonealer Essigsäureapplikation) und anhand der Anal-gesiewirkung bei experimenteller Entzündung (*Randall und Selitto*) Glafenin der Azetylsalizylsäure überlegen war (*Jequier, Jequier und Peterfalvi, Peterfalvi et al.*).

Auch im Vergleich mit Novaminsulfon erzielt Glafenin — gemessen an der tolerierten Wärmeeinwirkungsdauer — in mehr Fällen eine bessere Wirkung; die entsprechenden Verhältniszahlen erreichen eben die Signifikanzschranke (*Tab. 5*).

Ein „Gesamtklassement“ der 4 Substanzen dieses Testes kann man durch Summieren der Überlegenheitspunkte in jedem Paarvergleich erzielen (*Tab. 6*).

Die Untersuchungen zeigen somit, daß Glafenin hinsichtlich akuter analgetischer Wirkung mit den bewährten Schmerzmitteln Paracetamol, Novaminsulfon und Azetylsalizylsäure durchaus konkurrieren kann. Gemessen an der Toleranzsteigerung gegenüber thermischer Hautreizung übertrifft Glafenin die Azetylsalizylsäure in statistisch gesichertem Ausmaß.

Unverträglichkeitserscheinungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und sonstige Nebenwirkungen wurden während der Untersuchungen nicht beobachtet.

Zusammenfassung

Im Doppelblindversuch wurde Glafenin an 100 Probanden mit den bewährten Schmerzmitteln Azetylsalizylsäure, Novaminsulfon und Paracetamol hinsichtlich akuter analgetischer Wirksamkeit verglichen. Es wurde eine modifizierte Temperaturlösetoleranzmethode benutzt. Dabei erwies sich Glafenin der Azetylsalizylsäure signifikant überlegen, den übrigen Substanzen wenigstens ebenbürtig.

Literatur

- Hardy, J. D., Wolff, H. G., und Goodell, H.: Pain Sensations and Reactions. Williams & Wilkins, Baltimore, S. 325—378, 1952.
- Jequier, R.: Etude pharmacologique, au laboratoire, du corps R 1707 ou 7 [2'(β , γ -dihydroxy-propoxycarbonyl)phénylamino] — 7-chloro-quinoléine. Unveröffentlichte Versuchsdaten.
- , und Peterfalvi, M.: Metabolisme du R 1707 (Absorption et excretion). Unveröffentlichte Versuchsdaten.
- Koster, R., Anderson, M., und De Beer, E. J.: Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* **18**, 412 (1959).
- Kutscher, A. H., und Kutscher, H. W.: Evaluation of the Hardy, Wolff, Goodell pain threshold apparatus and technique. *Int. Rec. Med.* (New York) **170**, 202—212; 228—230 (1957).
- Mallein, R., Rondolet, J., Pottier, J., und Boucherat, M.: Etude du passage sanguin et de l'élimination urinaire de la glycérylamino-phénaquine. *Compt. Rend. Soc. Biol.* (Paris) **160**, 122 (1966).
- Peterfalvi, M., Branceni, D., Azadian-Boulanger, G., Chiffot, L., und Jequier, R.: Etude pharmacologique d'un nouveau composé analgésique antiinflammatoire, la Glaphénine. *Med. Pharmacol. exp.* (Basel) **15**, 254—266 (1966).
- Petit, M., und Tibi, G.: Etude de la tolérance rénale d'un composé antalgique: le R 1707 (Glephénine). *La Clinique* **62**, 457 (1967).
- Randall, L. O., und Selitto, J. J.: A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. int. Pharmacodyn.* **111**, 409—419 (1957).
- Rossy, J.: Etude d'un nouvel antalgique dérivé original des 4-amino-quinoléine: la Glycérylamino-phénaquine ou Glaphénine. Diss. Paris 1965. Editions AGEMP, Paris.
- Tiegel, M.: Vergleichende Schmerzmitteluntersuchungen am Menschen mit der Temperaturtoleranzmethode. Diss., Med. Fakultät Erlangen, 1971.
- Waerden, van der, B. L., und Nievergelt, E.: Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-Test und Zeichentest. Springer, Berlin, 1956.

Anschrift der Verfasser: Dr. med. G. Rettenmaier und M. Tiegel,
Med. Univ.-Klinik, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 4. 2. 1942 als einziges Kind des Ehepaares Dr.med.dent. Hans Tiegel und seiner Ehefrau Ursula, geb. Müller, in Leipzig geboren. Dort besuchte ich 8 Jahre die Grundschule.

Im Jahre 1955 erfolgte die Flucht in die Bundesrepublik Deutschland. Ich besuchte das Humanistische Domgymnasium in Freising, an dem ich 1963 das Abitur ablegte.

Anschließend wurde ich zum Militärdienst eingezogen.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1964 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen.

Nach bestandenen Vorphysikum und Physikum legte ich im Wintersemester 1970/1971 das Staatsexamen ab.

